

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

Glukose, C-Peptid-, Insulin- und Glukagon-
ähnliche Immunoreaktivität im Blut
nach intravenöser Glukosebelastung (iv-GT)
bei Patienten nach Whipple-Operation
Hinweise für erhaltene Glukosetoleranz
in Gegenwart von Insulin-Defizit

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Peter Schaller
aus Nürnberg

1985

1984 196

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. P. Gall

**Glukose, C-Peptid-, Insulin- und Glukagon-
ähnliche Immunoreaktivität im Blut
nach intravenöser Glukosebelastung (iv-GT)
bei Patienten nach Whipple-Operation
Hinweise für erhaltene Glukosetoleranz
in Gegenwart von Insulin-Defizit**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg**

**vorgelegt von
Peter Schaller
aus Nürnberg**

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. Ch. Gebhardt
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546208_0097

Inhaltsverzeichnis

- I. Einführung
- II. Studienteilnehmer
- III. Untersuchungsmethoden
Prüfung des Glukosestoffwechsels mittels
intravenöser Glukosebelastung
- IV. Analysen
 - Glukose
 - C-Peptid
 - Insulin
 - GLI
- V. Berechnungen und Statistik
- VI. Ergebnisse
 - 1. Absolutwerte von Glukose, C-Peptid, Insulin,
GLI, vor und nach iv-Glukosebelastung
 - 2. Insulinogener Index
 - 3. Korrelationen
 - 4. Integrierte Glukose, K_{Gluc} und integrierte
Hormone
 - 5. Stratifikation der Studienteilnehmer nach
integrierter Glukose und K_{Gluc}
- VII. Diskussion
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literatur

I. Einführung

Während über die exokrinen Folgen der Whippleschen Operation mit Gangokklusion wegen chronischer Pankreatitis ausreichende Untersuchungen vorliegen, deren Ergebnisse postoperativ Schmerz- und Rezidivfreiheit erwarten lassen (5), fehlt es immer noch an ausreichenden postoperativen Daten bezüglich der endokrinen Pankreasfunktion. Es finden sich bisher nur wenige Angaben über die Glukosetoleranz und das Verhalten der assoziierten Hormone (Insulin, GII, etc.) nach Gangokklusion. So muß diskutiert werden, ob eine nach partieller Duodenopankreatektomie mit Gangokklusion zu beobachtende Verschlechterung der Insulinsekretion, und deren eventuelle Auswirkungen auf die Glukosetoleranz, Folge der Organresektion ist oder durch die okklusionsbedingte Fibrose des Restpankreas induziert wird.

Die folgende Arbeit will deshalb versuchen, eine Aussage über die endokrine Pankreasfunktion nach Whipplescher Operation mit und ohne Gangokklusion zu machen, wodurch der eventuelle Einfluß der Okklusion dokumentiert werden kann.

II. Studienteilnehmer

Zur Untersuchung kamen nur männliche Teilnehmer, weil geschlechtsspezifische Unterschiede vermieden werden sollten und weil Männer unter den Patienten der Gruppen 3 - 5 (s. unten) an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen deutlich überwiegen ($> 90\%$). Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen alle Teilnehmer freie häusliche Kost zu sich. Ausgenommen Enzympräparate in den Gruppen 3 - 5 (s. unten) wurden keine Medikamente eingenommen.

Es wurden folgende fünf Gruppen studiert:



Gruppe 1: Nicht operierte Kontrollen - Es handelte sich um 6 metabolisch gesunde Patienten, die als nicht-operierte Kontrollen untersucht wurden. Alle kamen wegen kleinerer Eingriffe (Leistenhernie, Narbenhernie, etc.) in die Klinik, und alle wurden präoperativ (bezogen auf die jeweilige Operation) am 1. Tag nach Klinikaufnahme untersucht.

Gruppe 2: Operierte Kontrollen - Um eventuelle unspezifische Einflüsse eines vorausgegangenen großen Baucheingriffs auf die Untersuchungsergebnisse zu kontrollieren wurde eine zweite Kontrollgruppe (n = 4) studiert. In dieser waren alle Teilnehmer wegen eines Rectumcarcinoms einer tiefen Rectumresektion unterzogen worden. Die postoperative Beobachtungsperiode war 17-78 Monate (Mittelwert 44.5). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle frei von Metastasen bzw. lokalem Rezidiv. Andere Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus etc. fehlten.

Gruppe 3: Chronisch-calcifizierende Pankreatitis, Kurzzeitbeobachtung - Es handelte sich um 7 Patienten mit Pankreatitis alkoholischer Genese, worunter ein Patient zusätzlich eine Pankreaskopfcyste hatte. Die Operation erfolgte nach Whipple (Duodeno-Pankreatektomie mit erhaltenem Schwanzanteil) (13), wobei der Gang im verbleibenden Drüsenanteil durch Prolamin (Ethibloc^R) okkludiert wurde (5). Die Operation lag 2-7.5 Monate (Mittelwert 4.4) zurück, weshalb die Gruppe als "Whipple + Okklusion, Kurzzeitbeobachtung" bezeichnet wurde.

Gruppe 4: Chronisch-calcifizierende Pankreatitis, Langzeitbeobachtung - Es handelte sich um 6 Patienten mit Pankreatitis alkoholischer Genese, die durch eine Whipplesche Operation mit Gangokklusion (s. Gruppe

3) versorgt wurden. Die Operation lag 20-22 Monate (Mittelwert 21.1) zurück, weshalb die Gruppe die Bezeichnung "Whipple + Okklusion, Langzeitbeobachtung" erhielt.

Gruppe 5: Chronisch-calcifizierende Pankreatitis, Langzeitbeobachtung ohne Okklusion - Die 9 Patienten dieser Gruppe (mit Pankreatitisgenese wie die Gruppen 3 und 4) waren ebenfalls nach Whipple operiert worden, wobei der Gang des Pankreas-Restparenchyms nicht okkludiert, sondern in eine Jejunum-Schlinge drainiert wurde. Die Operation lag 50-102 Monate (Mittelwert 73.5) zurück.

In den Gruppen 3 - 5 waren mit Ausnahme von einem Patienten (Nüchternglukose am Untersuchungstag 130 mg/dl; siehe Tabelle 2) keine Teilnehmer mit sicheren Zeichen eines manifesten Diabetes mellitus zu identifizieren. Einige Patienten berichteten über zu niedrige Nüchternglukose, festgestellt von praktizierenden Ärzten. Alle Teilnehmer hatten normale Nierenfunktion (Kreatinin $\leq$ 1.3 mg/dl), Hinweise für Hochdruck, Herzkrankheiten, Tumoren, etc. fehlten. Ähnliches gilt für Hinweise auf Hepatopathien: Serum-Albumin war bei allen Teilnehmern im unteren (Mittelwert 4.0 g/dl), Transaminasen im oberen Normbereich (Mittelwert S-GOT: 20 IU/l, S-GPT: 22 IU/l).

Fehlende Unterschiede in Alter, Ideal-Gewicht, Broca-Gewicht, sowie bei der Glukosetoleranz und der Hormonsekretion erlaubten, die Gruppen 1 und 2 zu einer Kontrollgruppe und die Gruppen 3 und 4 zu einer Gruppe "Whipple + Okklusion" zusammenzufassen. In der Folge werden deshalb nur noch die Gruppen "Kontrollen", "Whipplesche Operation plus Okklusion" (W + Okk) und "Whipplesche Operation minus Okklusion" (W - Okk) geführt. Die Alters- und Gewichtsstruktur, einschließlich Ideal- und Broca-Gewicht, dieser drei Gruppen ist in Tabelle 1 aufgelistet. Entsprechend der

Zielsetzung der Arbeit, nur die endokrin-metabolischen Folgen der Okklusion zu bewerten, wurden im Kapitel "Ergebnisse" nur die beiden Gruppen W + Okk und W - Okk verglichen. Diesen beiden wurden die "Kontrollen" als Vergleichsdaten pankreas-gesunder Individuen unseres Labors gegenübergestellt. Ein statistischer Vergleich "Kontrollen" mit "Patienten" erfolgte an keiner Stelle dieser Arbeit.

III. Untersuchungsmethoden

Prüfung des Glukosestoffwechsels mittels intravenöser Glukosebelastung

Alle Teilnehmer waren angewiesen, nüchtern im klinischen Labor zu erscheinen (ca: 8.00 Uhr am Morgen), nach ca. 12 h nächtlicher Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz. An beiden Unterarmen wurde je eine PVC-Verweilkanüle für Blutentnahme zu den Zeitpunkten -30, -20, -10, 2, 5, 10, 20, 40, 60 min, bzw. für Glukose-Zufuhr plaziert. Zum Zeitpunkt 0 min wurden 0.5 g/kg Körpergewicht Glukose als 40-prozentige Lösung innerhalb 2 min venös verabreicht. Pro Entnahmezeit (s.o.) wurden 5.0 ml Blut, enthaltend 500 KIU Trasylol und 1.2 mg EDTA pro ml, in auf 4° C vorgekühlte Röhrchen entnommen und Plasma bei 4° C (Kühlzentrifuge; 3000 rpm) gewonnen. Aliquots von Plasma wurden bei -30° C bis zur Analyse (s. unten) gelagert. In allen Proben wurde neben Glukose C-Peptid von humanem Insulin, Insulin und glukagon-ähnliche Immunoreaktivität (GLI) gemessen.

IV. Analysen

Glukose wurde enzymatisch bestimmt (Gluko-Analyzer Beckman, Palo Alto). Die folgenden Substanzen wurden mittels Radioimmunoassay gemessen: C-Peptid mittels Test-Packung (Byk-Malinckrodt, Dietzenbach); Insulin unter Verwendung einer Modifikation der von Herbert et.al. (7) beschriebenen Methode; GLI in einem Disäquilibrium-Assay, modifiziert nach Aguilar-Parada et.al. (2), unter Verwendung des amino- und carboxyl-

terminal empfindlichen Antikörpers GL-1 (freundlicherweise überlassen von Dr. M. Sperling; Torrance). Dieser kreuz-reagiert auf molarer Basis (MG Glukagon 3500; angenommenes MG von GLI 10 000) außer mit A-Zell-Glukagon mit Extrakten aus porciner Dünndarm-Mukosa wie folgt: ID¹⁾-50 Glukagon (freundlicherweise überlassen von Dr. M. Root, Lilly; Indianapolis) - 0.06; hochgereinigtes GLI (freundlicherweise überlassen von Dr. A. Moody, Novo Research Institute; Kopenhagen) - 0.5; relativ rohes GLI (freundlicherweise überlassen von Dr. D. Bataille, Hopital Saint-Antoine; Paris) - 4.0. Die intra-, inter-assay-Präzision (Variationskoeffizient in Prozent) in den drei RIAs war < 20. Empfindlichkeit (gleiche Reihenfolge): 0.01 ng, 0.2 mU, 7.5 pg.

V. Berechnungen und Statistik

Als indirektes Maß für die Verschwindensrate der Glukose aus dem Blut wurde der sog. Glukose-Assimilationskoeffizient (K-Wert) in Anlehnung an Amatuzio et.al. (1), nach folgendem Verfahren ermittelt:

$$K = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \times 100 ; \text{ wobei } C_1 \text{ bzw. } C_2 \text{ die Glukose-}$$

konzentration im Blut zum Zeitpunkt t_1 (10 min) bzw. t_2 (60 min) ist. Der Insulinogene Index (sog. Seltzer Index) (12) auf molarer Basis wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Insulinogener Index} = \frac{\frac{\Delta \text{Insulin}}{0.151}}{\Delta \text{Glukose} \times 0.055} \times 10^{-9} ; \frac{\text{mol/l}}{\text{mol/l}} .$$

Integrierte Werte von Glukose, Insulin, C-Peptid, GLI und Insulinogenem Index wurden nach der Trapez-Methode als Fläche

¹⁾ Peptid-Menge, welche 50 Prozent des Tracers aus seiner Antikörper-Bindung verdrängt

oberhalb der Basalwerte jedes einzelnen Teilnehmers erfaßt. Die resultierenden Werte wurden in positive Werte transformiert und dekadisch logarithmiert. Ausgenommen normalverteilte Daten (integrierte Werte; Mittelwert $\pm$ SEM) wurden alle Ergebnisse als Median und Bereich der Einzelwerte dargestellt. Die Prüfung auf Signifikanz ($p < 0.05$) der Unterschiede erfolgte mittels U-Test (Wilcoxon) (11).

VI. Ergebnisse

1. Absolute Werte von Glukose, Insulin, C-Peptid, GLI, vor und nach iv-Glukose (Tab. 2)

Glukose: Basale Glukose ist in allen drei Gruppen im Normbereich (Ausnahme: Ein Patient in der Gruppe W + Okk).

Unter iv-Glukose werden in allen drei Gruppen zu allen Beobachtungszeitpunkten vergleichbare Medianwerte erreicht (in keiner Gruppe wurde eine statistische Überprüfung des Anstiegs gegenüber Basalwerten durchgeführt). Nach 60 min liegen noch grob doppelt so hohe Werte vor wie basal, aber sie sind in den drei Gruppen vergleichbar.

Insulin: Basales Insulin ist auch nach ausgedehnter Pankreasresektion (W + Okk; W - Okk) in einer Größenordnung, wie sie bei vielen Stoffwechselgesunden beobachtet wird. In der Gruppe W + Okk weist ein Patient extrem hohes Insulin auf, umgekehrt aber auch niedrig-normale Nüchtern-glukose (49 mg/dl).

Nach iv-Glukose liegt das Insulin-Maximum in der Gruppe W - Okk bei 2 min, d.h. es ist qualitativ, nicht quantitativ, vergleichbar dem Insulin-Maximum bei den Kontrollen. In der Gruppe W + Okk erscheint das Insulin-Maximum erst nach 60 min. In beiden Gruppen ist Insulin erheblich niedriger als bei den Kontrollen, aber der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ist zu keinem Beobachtungszeitpunkt signifikant.

C-Peptid: In den Gruppen W + Okk und W - Okk ist C-Peptid niedrig-normal, d.h. es ist ca. 50 % niedriger als bei den Kontrollen.

C-Peptid steigt in allen drei Gruppen unter iv-Glukose kontinuierlich bis zu einem Maximum nach 60 min (alle drei Gruppen) an. An keinem der Beobachtungszeitpunkte (C-Peptid bei 2 bzw. 40 min nicht gemessen) ist der Unterschied W + Okk und W - Okk signifikant.

GLI: Basales GLI ist bei den Kontrollen in einer Größenordnung, wie sie auch von anderen Laboratorien berichtet wird (3). Beide Patientengruppen haben demnach erhöhtes basales GLI. GLI der Gruppe W + Okk ist jedoch signifikant niedriger als in der Gruppe W - Okk, d.h. es nimmt eine Zwischenposition ein zwischen Pankreas-Gesunden und Pankreas-Operierten ohne Gangokklusion.

Unter iv-Glukose ist GLI immer niedriger (alle Beobachtungszeitpunkte), als unter basalen Bedingungen. Das in der Gruppe w - Okk signifikant höhere GLI persistiert an fünf von sechs Beobachtungszeitpunkten, d.h. der Grad der GLI-Supprimierbarkeit durch Glukose in den beiden Patientengruppen ist grob vergleichbar.

2. Insulinogener Index

Die Potenz von Blutglukose, Insulin freizusetzen ist nach Pankreasresektion reduziert, in Analogie zur verminderten Freisetzung von C-Peptid. In der Gruppe W + Okk ist die insulinogene Potenz von Glukose am niedrigsten, in der Gruppe W - Okk erheblich besser (ca. 6 % bzw. 21 %, bezogen auf Kontrollen).

3. Korrelationen

Die normalerweise zwischen der Sekretion von C-Peptid (X) und der Sekretion von Insulin (Y) beobachtete direkte und signifikante Beziehung wird auch von uns zu den Zeitpunkten

5, 10, 20, 60 min bei den Kontrollen beobachtet (r : 0.57, 0.78, 0.72, 0.63 in der gleichen Reihenfolge; $p < 0.05$ bis $p < 0.01$). In der Gruppe W + Okk existiert eine signifikante Korrelation zu den Beobachtungszeitpunkten 5 min (r : 0.71, $p < 0.01$) und 60 min (r : 0.72, $p < 0.01$), in der Gruppe W - Okk zu den Beobachtungszeitpunkten 20 min (r : 0.76, $p < 0.01$) und 60 min (r : 0.83, $p < 0.01$).

4. Integrierte Glukose, K_{Gluc} und integrierte Hormone

In allen drei Gruppen ist die integrierte Glukose (sog. Reaktionsfläche) gleich groß: Kontrollen 3.829 ± 0.01 , W + Okk 3.805 ± 0.01 , W - Okk 3.879 ± 0.02 . Umgekehrt ist K_{Gluc} in der Gruppe W + Okk signifikant größer als in der Gruppe W - Okk (1.5 ± 0.1 bzw. 1.0 ± 0.09 ; Abb. 1). K_{Gluc} bei den Kontrollen ist 1.9 ± 0.2 .

Integriertes Insulin und integriertes C-Peptid sind in der Gruppe W - Okk signifikant höher als in der Gruppe W + Okk, während integriertes GLI und integrierter Insulinogener Index in den beiden Gruppen grob gleich sind (Abb. 1).

5. Stratifikation der Studienteilnehmer nach integrierter Glukose und K_{Gluc} (Tab. 3)

Kontrollen: Bei metabolisch Gesunden (Kontrollen) ist das integrierte Insulin unabhängig von der vorherrschenden Blutglukose: einer relativ guten Glukosetoleranz, reflektiert durch Individuen unterhalb des arithmetischen Mittelwerts für integrierte Glukose, steht das gleiche Insulin gegenüber wie bei der relativ schlechteren Glukosetoleranz, reflektiert durch Individuen oberhalb des Mittelwerts für integrierte Glukose. Eine qualitativ gleiche Situation trifft für integriertes Insulin zu, wenn statt integrierter Glukose K_{Gluc} betrachtet wird.

Auch integriertes C-Peptid der Kontrollen läßt keinen Unterschied erkennen, wenn es entweder berechnet wird für integrierte Glukose oberhalb oder unterhalb ihres Mittelwerts, oder für K_{Gluc} oberhalb oder unterhalb des Mittelwerts von K_{Gluc} .

Patienten: In der Gruppe W - Okk trifft bezüglich Insulin und C-Peptid und deren Beziehung zu integrierter Glukose und K_{Gluc} das Gleiche zu wie für Kontrollen, mit einer Ausnahme: bei relativ schlechter Glukosetoleranz (Individuen mit integrierter Glukose oberhalb des Mittelwerts der integrierten Glukose) ist die mittlere Sekretion von Insulin niedriger (n.s.) und es ist die Sekretion von C-Peptid erniedrigt.

Bei Patienten der Gruppe W + Okk ist integriertes Insulin bei Individuen mit relativ schlechter Glukosetoleranz (K_{Gluc} unterhalb des Mittelwerts von K_{Gluc}) signifikant höher als bei Individuen mit relativ guter Glukosetoleranz (K_{Gluc} oberhalb des Mittelwerts von K_{Gluc}).

Ein ähnlicher Trend gilt für C-Peptid in dieser Gruppe, aber der Unterschied zwischen Individuen mit K_{Gluc} unterhalb und oberhalb des Mittelwerts von K_{Gluc} ist nicht signifikant.

VII. Diskussion

Insulin: Das deutlich erniedrigte Insulin nach Stimulation der Patientengruppen (Korrelation mit C-Peptid) bezüglich der Kontrollen wird von den meisten Autoren bestätigt (4,6, 10); unabhängig vom Sekretionsreiz (iv-, orale Glukose), unabhängig von der Methode (Ligatur, Okklusion; mit oder ohne partieller Duodenopankreatektomie) und unabhängig von der Versuchs-Spezies (Mensch, Ratte, Beagle-Hund, Hausschwein).

Ohne zusätzliche Teilresektion des Pankreas wird allerdings auch von einer verbesserten Insulinantwort (iv-Glukose) nach Ligatur und Okklusion berichtet; nach Okklusion allerdings wesentlich geringer als nach Ligatur (9). In einer Untersuchung wird auch darauf hingewiesen, daß außer dem

absoluten Unterschied bei der Insulinantwort zwischen operierten und scheinoperierten Tieren (Beagle-Hunde), ein Unterschied in der Insulinantwort bei scheinoperierten Tieren besteht, je nachdem ob der Sekretionsreiz als iv-Glukose oder oral gesetzt wurde. Eine deutlich geringere Insulinantwort nach iv-Glukose wird dabei als Hinweis gewertet, daß unter physiologischer Glukoseaufnahme zusätzlich enteral stimuliertes Insulin vorliegt (4). Ob ähnliche Unterschiede beim Menschen, speziell nach Okklusion, nachweisbar sind, müssen künftige Untersuchungen zeigen.

Das verminderte Insulin scheint direkte Folge der zahlenmäßigen Reduktion der Inselzellen durch die operative Resektion zu sein, da die Verminderung zum Einen unmittelbar postoperativ nachweisbar ist und zum Anderen im weiteren Beobachtungszeitraum keine Progredienz zeigt, weder nach Ligatur (10; Beobachtungszeitraum ca. 4.5 Jahre), noch in unserem untersuchten Krankengut (Beobachtungszeitraum ca. 2.0 Jahre), weshalb wir die Gruppen 3 und 4 poolen durften (s. unter II.). Ein Hinweis, daß auf lange Sicht doch eine Beeinträchtigung der endokrinen Funktion durch die Okklusion gegeben sein könnte, ist das signifikant bessere integrierte Insulin in unserer Gruppe W - Okk. Ein ähnlicher Hinweis könnte sich auch in der Untersuchung von ISAKSSON andeuten, bei der, wie schon erwähnt, die Verbesserung der Insulinantwort nach Okklusion deutlich geringer ausfällt als nach Ligatur (s.o.).

Von einer normalen Insulinantwort im Tierversuch wird von IHSE bei gleichzeitiger Inhibition der Trypsinaktivität im Duodenum bei gesunden Ratten - von einer Verbesserung bei diabetischen Tieren - berichtet (8). IHSE interpretiert dies als teilweise Beeinflussung der endokrinen Funktion des Pankreas durch ein oder mehrere trypsininduzierte insulinotrope intestinale Hormone (da die Glukosetoleranz gleichzeitig deutlich verbessert ist; s.u.) und spricht von einer anscheinenden Unabhängigkeit der verbesserten Glukosetoleranz vom sezernierten Insulinspiegel. Es bleibt zu klären, ob durch

die Okklusion mittels Prolamin durch Minderung der Trypsinaktivität ähnlich positive Effekte auf die Glukosetoleranz, unabhängig vom aktuellen Insulinspiegel, auch beim Menschen auftreten.

Glukose: Die von uns beobachtete unverändert gute Glukosetoleranz trotz deutlich vermindertem Insulin bei beiden Patientengruppen wird teilweise auch von anderen Autoren gefunden. So wird z.B. nach Gangligatur und Testmahlzeiten beim Hausschwein (6) und nach Gangokklusion und iv-Glukose bei der Ratte (4) von unveränderter Glukosetoleranz bei deutlich verminderter Insulinsekretion berichtet.

Beim Beagle-Hund wird andererseits nach Okklusion sowohl nach iv- als auch nach oraler Glukose von erhöhten Blutzuckerspiegeln im Vergleich zu scheinoperierten Tieren berichtet (4). Eine pathologische Glukosetoleranz findet sich auch nach Gangligatur mit partieller Duodenopankreatektomie nach oraler Glukosebelastung beim Menschen (10). Allerdings weisen die Autoren selbst darauf hin, daß bereits beim Pankreasgesunden nach Magenresektion pseudohyperglykämische Blutzuckerkurven vorkommen, die Folge einer beschleunigten Magenentleerung sind, sodaß die pathologische Glukosetoleranz hier nicht zwangsläufig als Folge der Pankreasoperation gewertet werden kann.

Schließlich finden sich auch Ergebnisse verbesserter Glukosetoleranz, sowohl nach Ligatur als auch nach Okklusion, jeweils ohne Pankreatektomie und unter iv-Glukose bei Ratten (9). Wie oben bereits erwähnt berichtet IHSE von erhaltener Glukosetoleranz bei gesunden und von verbesserter Glukosetoleranz bei diabetischen Ratten, sowohl nach oraler als auch nach iv-Glukose, wenn gleichzeitig die Trypsinaktivität im Duodenum inhibiert wird (8), ein Effekt der bei vollständiger Okklusion durch Fehlen des Trypsins im Duodenum ebenfalls vorliegen könnte. Andererseits scheinen noch andere regulative Faktoren einer "entero-insulinären Achse" vorzuliegen, da nach gleicher Trypsininhibition nicht zwangsläufig gleiche Effekte bei der Insulinfreisetzung

folgen (9).

An eine Beeinflussung intestinaler Regulationsfaktoren und dadurch indirekt auch der Glukosetoleranz muß auch durch Enzymsubstitution und Nahrungsbestandteile (Ballaststoffe) gedacht werden; Mechanismen die im Tierversuch und am Menschen bereits teilweise nachgewiesen wurden (9).

GLI: Auffällig ist in unserer Untersuchung die deutliche Erhöhung des basalen GLI bei beiden Patientengruppen, dessen Wirkungen noch nicht hinreichend geklärt sind. Ob es im Sinne einer verbesserten peripheren Glukoseutilisation wirksam wird, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. IHSE beschreibt im Tierversuch eine erhöhte Glykogenbiosynthese und -speicherung in der Leber und vor allem im Muskelgewebe, schreibt dies allerdings ebenfalls einer längerdauernden Trypsininhibition zu (8). Auch ein stimulierender Effekt von GLI auf die B-Zelle wird beschrieben (9).

VIII. Zusammenfassung

Es wurde mittels iv-Glukose (0.5 g Glukose/kg KG) die endokrine Funktion nach Whipplescher Operation mit und ohne Gang-okklusion (alle Operationen wegen chronisch-calcifizierender Pankreatitis wegen Alkoholabusus) anhand zweier Patientengruppen (Whipple plus Okklusion = W + Okk; Whipple minus Okklusion = W - Okk; nur männliche Teilnehmer) studiert, wobei eine Kontrollgruppe Pankreasgesunder mitgeführt wurde, allerdings ohne statistischen Vergleich mit den Patientengruppen.

In allen gewonnenen Plasmaproben wurde neben Glukose enzymatisch, Insulin, C-Peptid und GLI jeweils im RIA bestimmt. Berechnet wurde der Insulinogene Index auf molarer Basis und der Glukose-Assimilationskoeffizient (K-Wert). Die Werte von Glukose, Insulin, C-Peptid, GLI und Insulinogenem Index wurden zwischen 2 und 60 min integriert (Trapezmethode) und als Mittelwert $\pm$ SEM dargestellt; die Absolutwerte der selben Parameter und der K-Wert als Median und Bereich. Die Prüfung auf Signifikanz ($p < 0.05$) erfolgte mittels U-Test.

Während sich eine deutlich verminderte Insulinsekretion (Korrelation mit C-Peptid) nach iv-Glukose bei beiden Patientengruppen (W + Okk stärker als W - Okk) gegenüber den Kontrollen zeigte, fand sich in beiden Patientengruppen eine unverändert gute Glukosetoleranz, sowohl repräsentiert durch integrierte Glukose als auch durch die Absolutwerte.

GLI war bei beiden Patientengruppen basal erhöht und ließ sich durch Glukose gleich gut supprimieren, wobei W + Okk zu allen Beobachtungszeitpunkten signifikant niedrigere Werte zeigte als W - Okk, und somit eine Mittelstellung einnahm zwischen den Kontrollen und W - Okk.

Der K-Wert (K_{Gluc}) ist in der Gruppe W + Okk signifikant besser als in der Gruppe W - Okk, in beiden Gruppen allerdings im Gegensatz zur Glukosetoleranz deutlich schlechter als bei den Kontrollen.

Abschließend ist zu bemerken, daß nach partieller Duodenopankreatektomie mit Gangokklusion mittels Prolamin (Ethibloc^R) trotz verminderter Insulinsekretion (Resektionsfolge) eine normale Glukosetoleranz vorliegt, daß also die Glukosetoleranz unabhängig vom sezernierten Insulin zu sein scheint, und daß für den Ausgleich der fehlenden insulinotropen Leistung intestinale Faktoren verantwortlich zu sein scheinen.

IX. Literatur

- 1 Amatuzio D., Stutzman F.L., Vanderbilt M.J., Nesbit S.:
Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance
test in normal individuals and in mild diabetes mellitus
J. Clin. Inv., 32, 428-435 (1953)
- 2 Aquilar-Parada E., Eisentraut A.M., Unger R.H.:
Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic
subjects
Am. J. Med. Sci. 257,: 415-419 (1969)
- 3 Besterman H.S., Adrian T.E., Bloom S.R., Christofides N.D.,
Mallinson C.N., Ponti V., Lombardo L., Modigliani R.,
Guerin S., South M.:
Pancreatic and gastrointestinal hormones in chronic
pancreatitis
Digestion 24: 195-208 (1982)
- 4 Engelhardt W., Schwille P.O., Gebhardt Ch., Gall F.P.:
Glucose tolerance (GT) and pancreatic glucotropic hormones
following pancreatic duct occlusion (Occ) in animals and
man
XIIIth European Federation Congress International College
of Surgeons, May 30 - June 2, 1983, Berlin West
- 5 Gebhardt Ch., Gall F.P.:
Partielle Duodenopankreatektomie mit intraoperativer
Pankreasschwanzverödung bei chronischer Pankreatitis
Langenbecks Arch. Chir. 353, 57-62 (1980)
- 6 Großner D., Knipper A., Klapdor R., Klöppel G., Bommer G.,
Schorn M.:
Endocrine function of the pancreas following duct ligation
Chirurgisches Forum 1981 für experimentelle und klinische
Forschung 56, 289-292 (1981)

- 7 Herbert V., Lau L., Gottlieb C.W., Bleicher S.J.:
Coated charcoal immunoassay of insulin
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 1375-1384 (1965)
- 8 Ihse I.:
Trypsin inhibitor induced effects on the exocrine and
endocrine rat pancreas
Bulletin No. 8 of the Department of Surgery, University
of Lund, 221 85 Lund, 1975
- 9 Isaksson G.:
Entero-pancreatic interactions / Effects of duct-occlusion,
dietary fiber and pancreatic enzyme substitution on the
exocrine and endocrine pancreas
Bulletin No. 34 from the Department of Surgery, University
of Lund, S-221 85 Lund, 1982
- 10 Reis E.H., Hoffmann E., Drost H., Usmani J., Gebhardt Ch.,
Jahnke K., Gries F.A.:
Insulin und Glukagonsekretion nach Pankreasgangokklusion
bei chronischer Pankreatitis
Z. Gastroenterologie 8, 18 (1980) 407-417
- 11 Sachs L.:
Statistische Auswertungsmethoden
3. Aufl. Springer, Heidelberg, 1972
- 12 Seltzer H.S., Ahlen E.W., Herron A.L., Brennan M.T.:
Insulin secretion in response to glycaemic stimulans:
relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 47, 323-335, 1967
- 13 Whipple A.O.:
Radical surgery for certain cases of pancreatic fibrosis
associated with calcareous deposits
Ann. Surg. Vol. 124 Nr.6, Dec. 1946 , 991-1008

Tabelle 1: Patientengruppen - Alter und Gewicht (Median/Bereich)

Gruppen	n	Alter (Jahre)	Gewicht kg	Broca-Gewicht ¹⁾ %	Ideal-Gewicht ²⁾ %
Kontrollen	10	51/30-62	76/68-88	101/84-119	115/95-131
W + Okk	13	43/28-60	59/48-73	83/70-99	92/79-109
W - Okk	9	42/37-69	66/50-82	88/71-108	98/79-118

1) Größe in cm - 100 = Soll-Gewicht (kg), gesetzt als 100 Prozent

2) bezogen auf mittelschweren Knochenbau (Mittelwerte der Wellcome-Tabelle; 1981)

Tabelle 2 (Teil 1)

Gruppen		basal ¹⁾	2	5	10
Glukose; mg/dl	Kontrollen	78/65-102	266/184-337	254/224-324	240/190-290
	W + Okk	86/49-131	264/223-406	235/204-385	227/200-372
	W - Okk	72/46-99	261/194-313	250/186-306	242/185-276
Insulin; uU/ml	Kontrollen	17/2-59	204/49-359	161/55-307	128/36-258
	W + Okk	14/2-292	19/7-353	21/7-314	25/6-371
	W - Okk	10/2-27	47/15-150	45/17-131	32/13-124
C-Peptid; ng/ml	Kontrollen	1.5/0.9-2.5	-	4.2/2.5-6.0	3.6/2.3-5.6
	W + Okk	0.7/0.3-1.7	-	0.9/0.3-2.1	0.9/0.3-2.3
	W - Okk	0.7/0.4-3.1	-	1.3/0.8-5.0	1.4/0.9-5.4
GLI; pg-equiv/ml	Kontrollen	318/237-402	276/216-369	267/201-375	287/204-462
	W + Okk	507/234-810	342/201-813	411/216-603	374/246-624
	W - Okk	618/405-846	500/309-654	582/453-738 ^x	555/249-762
		(8)	(8)	(7)	(8)
Insulinogener Index; $x \cdot 10^{-9} \frac{\text{mol/l}}{\text{mol/l}}$	Kontrollen	-	114/52-204	97/39-187	81/25-185
	W + Okk	-	4/-4-73	3/-5-34	5/-10-63
	W - Okk	-	26/5-75	20/4-69	12/3-66

x,xx: $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs Gruppe W + Okk (U-Test) 1) Mittelwert aus den Beobachtungsperioden
-30, -20, -10 min

Tabelle 2 (Teil 2)

20	40	60 min
209/182-258	177/137-227	149/108-175
206/153-335	177/111-310	154/82-285
228/174-258	196/156-228	168/125-195
97/25-219	80/24-196	71/18-218
24/6-360	27/6-278	29/7-292
25/14-158	31/11-183	32/10-167
4.6/2.2-5.9	-	4.7/2.6-7.9
0.9/0.3-2.9	-	1.2/0.3-5.2
1.4/1.0-6.5	-	2.0/1.1-8.7
294/168-357 (7)	263/195-366 (10)	278/204-384 (6)
417/219-480 (9)	369/273-582 (12)	390/153-501 (9)
603/336-780 ^x (7)	492/291-648 ^x (8)	558/462-750 ^{xx} (7)
70/21-139	94/26-201	103/10-340
5/-10-78	5/-28-53	8/-27-61
15/3-108	17/1-145	26/4-193

Tabelle 3

Hormon	Gruppen	unterhalb Glukose ¹⁾ Mittelwert	oberhalb Mittelwert	K _{Gluc} ²⁾ Mittelwert	unterhalb Mittelwert	oberhalb Mittelwert
Insulin ¹⁾	Kontrollen	3.690 ± 0.13 (5)	3.689 ± 0.09 (4)		3.676 ± 0.12 (3)	3.645 ± 0.11 (7)
	W + Okk	2.589 ± 0.08 (7)	2.719 ± 0.22 (6)		3.035 ± 0.13 (5)	2.394 ± 0.10 ^{xx} (6)
	W - Okk	3.295 ± 0.17 (5)	2.898 ± 0.17 (4)		3.262 ± 0.29 (4)	3.005 ± 0.05 (5)
C-Peptid ¹⁾	Kontrollen	2.188 ± 0.06 (5)	2.324 ± 0.07 (4)		2.368 ± 0.08 (3)	2.152 ± 0.06 (7)
	W + Okk	1.106 ± 0.36 (7)	1.601 ± 0.36 (6)		1.769 ± 0.25 (5)	1.299 ± 0.27 (6)
	W - Okk	2.166 ± 0.11 (5)	1.692 ± 0.09 ^x (4)		2.016 ± 0.22 (4)	1.909 ± 0.07 (5)

^x: $p < 0.02$ (U-Test) vs Einzelwerte unterhalb des Mittelwerts von integrierter Glukose

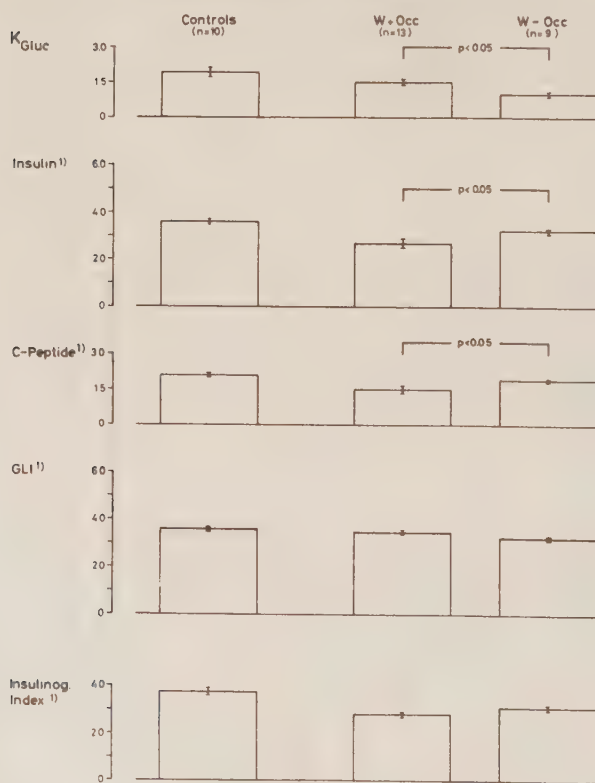
^{xx}: $p < 0.02$ (U-Test) vs Einzelwerte unterhalb des Mittelwerts von K_{Gluc}

¹⁾ lg area (Definition siehe "Berechnungen und Statistik")

²⁾ K_{Gluc} -Werte in den drei Gruppen von Teilnehmern

Abbildung 1

Glucose-Verschwindensrate (K_{Gluc}), integrierte Werte von Hormonen und Insulinogenem Index; $\bar{X} \pm \text{SEM}$



¹⁾ log. Fläche oberhalb der mittleren Basalwerte

Danksagung

Herrn Prof. Dr. F.P. Gall, Direktor der Klinik, danke ich, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Herrn Priv. Doz. Dr. Ch. Gebhardt, Oberarzt der Klinik, danke ich für die Überlassung des Themas und für die allzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Dr. P.O. Schwille, Leiter der Abteilung für experimentelle Chirurgie und des Hormonlabors, danke ich für die konstruktive Hilfe bei der Präzisierung der Arbeit. Den MTAs des Hormonlabors für die investierte Zeit und Mühe bei der Bestimmung der Proben.

Für die jederzeit freundliche Betreuung danke ich Herrn Dr. H. Zirngibl, Wissenschaftlicher Assistent der Klinik und Herrn H. Kraus, Laborant.

Lebenslauf

Am 06.01.1956 wurde ich als einziges Kind der Eheleute Anneliese Schaller, geb. Groh, Hausfrau und Hans Schaller, Ingenieur, in Nürnberg geboren.

Von 1962 - 1966 besuchte ich die Hauptschule in Nürnberg, von 1966 - 1975 das Dürer-Gymnasium, wo ich im Sommer 1975 das Abitur ablegte.

Den Grundwehrdienst leistete ich von Juli 1975 bis September 1976 in Amberg und Regensburg. Anschließend war ich von Dezember 1976 bis September 1977 als Pflegehelfer im Klinikum Nürnberg beschäftigt.

Seit dem Wintersemester 1977 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Humanmedizin.

Physikum 28. August 1979

Ärztliche Prüfung 20. Oktober 1983

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen